





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قزوین
جلسه دفاع از پایان نامه

**بررسی تاثیر مکمل الایژیک اسید بر وضعیت گلیسمیک، مقاومت
انسولینی، فاکتورهای التهابی، وضعیت آنتی اکسیدانی در
بیماران مبتلا به دیابت نوع دو: کار آزمایی بالینی تصادفی
دوسو کور**

اساتید مشاور:
دکتر سیما هاشمی پور
دکتر محمد حسین احمدی

اساتید راهنما:
دکتر حسین خادم حقیقیان
دکتر فرشاد فروغی

دانشجو:
مهناز قدیمی یاری

شهریور ماه
۱۳۹۹



بیان مسئله و مقدمه

✓ **دیابت (۱)** ← در سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر افزایش میابد (۲)

✓ دیابت شایع ترین اختلال متابولیک جدی است که یکی از پنج علت اصلی مرگ در جهان محسوب می شود (۳)

✓ **انواع دیابت (۱)**

✓ **عوارض دیابت (۴)**

• میکروواسکولار

• ماکروواسکولار

✓ **درمان های روتین: (۵)**

• سولفونیل اوره ها

• آلفا گلوکوزیدازها

• تزریق انسولین

• یا درمان های جایگزین

بیان مسئله و مقدمه

✓ مکانیسم بیماری (۶۷)

- همراه با افزایش تولید رادیکال های آزاد یا ضعف سیستم های آنتی اکسیدانی
- افزایش استرس اکسیداتیو
- اختلال در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین

✓ مکانیسم های نشانگر نقش استرس اکسیداتیو: (۶)

- فعال شدن فاکتور های رونویسی NF-κB
- محصولات پیشرفته گلیکوز شده (AGEs)
- پروتئین کیناز C



بیان مسئله و مقدمه

✓ فلاونوئیدها (۱)

- یافت شده در میوه های خوراکی و عامل ضد دیابتی

✓ اسید الایژیک (EA)

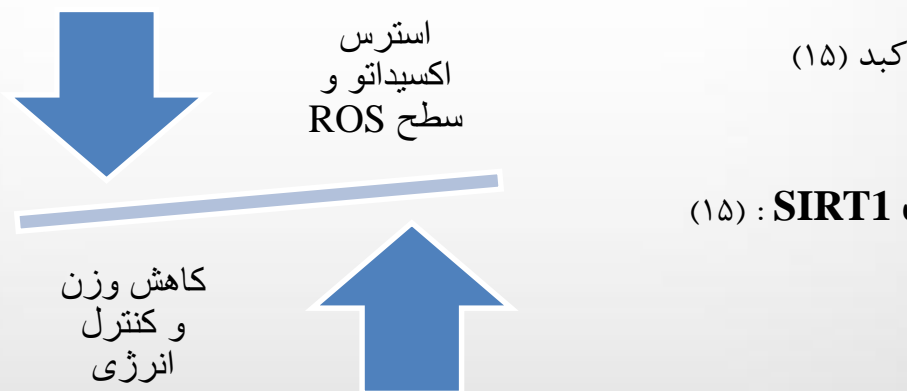
- پلی فنول طبیعی در انواع توت ها، انار، انگور و گردو (۸)
- موثر در کاهش وزن و کاهش عوارض متابولیکی ناشی از چاقی (۸)
- موجب کاهش IL-6، IL-1b و فاکتور نکروز تومور (TNF a) و مهارکننده آلدوز ردوکتاز (۹)
- تاخیر در ایجاد عوارض دیابت از طریق کاهش گلوکز خون و مسیر پلی اول (۹)



بیان مسئله و مقدمه

SIRT1 ✓

- نقش در مبارزه با استرس اکسیداتیو (۱۵)
- تحریک بیان ژن آنتی اکسیدان ها (۱۶)
- مهارکننده سیگنال NF- κ B (۱۶-۱۸)
- موجب داستیله شدن و غیرفعال شدن پروتئین P53 (۱۹)
- تنظیم بیان ژن های التهابی در سطح کروماتین (۱۶)
- تنظیم کننده انرژی، بهبود هموستاز گلوکز بدن و حساسیت انسولین در بافت چربی، ماهیچه اسکلتی و





بیان مسئله و مقدمه

: Fetuin-A ✓

- در کبد ساخته شده و حامل اصلی اسیدهای چرب آزاد (۲۰)
- افزایش در استئاتوز کبدی و اختلالات متابولیک (۲۱)
- ↑ اسیدهای چرب آزاد ← Fetuin-A ↑ (20)
- تسهیل اتصال اسیدهای چرب آزاد به گیرنده های TLR4 ← مقاومت به انسولین
- مهار تیروزین کیناز (۱۵)
- پیش بینی کننده از نتایج بدخیم در مرحله پره دیابت (۲۲)



بیان مسئله و مقدمه

✓ نوع آوری طرح

✓ چرا به درمان با پایه گیاهی (الایژیک اسید) روی آوردیم؟

✓ سبک زندگی



اهداف کلی پژوهش

تعیین تأثیر مکمل الایژیک اسید بر وضعیت گلیسمیک، مقاومت انسولینی، فاکتورهای التهابی، وضعیت آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

اهداف اختصاصی پژوهش

- ✓ ۱- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین گلوکز ناشتا، دوساعته و HbA1c (هموگلوبین گلیکوزیله) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۲- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین پروفایل لیپیدی شامل کلسترول تام، کلسترول HDL، کلسترول LDL و تری گلیسیرید در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۳- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین انسولین سرم و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۴- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز، سوپراکسید دیس موتاز در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۵- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین غلظت مالون دی آلدئید (MDA) پلاسما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۶- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین فاکتورهای التهابی CRP، TNF α و IL-6 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.
- ✓ ۷- تعیین و مقایسه تأثیر مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین سرمی SIRT1 و Fetuin در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما.

فرضیات پژوهش یا سوالات پژوهشی

- ✓ ۱- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین سطح گلوکز ناشتا، دو ساعته و HbA_{1c} (هموگلوبین گلیکوزیله) تأثیر دارد.
- ✓ ۲- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین پروفایل لیپیدی شامل کلسترول تام، کلسترول HDL، کلسترول LDL و تری گلیسیرید تأثیر دارد.
- ✓ ۳- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین انسولین سرم و مقاومت انسولینی تأثیر دارد.
- ✓ ۴- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیس موتاز تأثیر دارد.
- ✓ ۵- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین غلظت مالون دی آلدئید (MDA) پلاسما تأثیر دارد.
- ✓ ۶- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین فاکتورهای التهابی CRP، $TNF\alpha$ و IL-6 تأثیر دارد.
- ✓ ۷- مکمل یاری الایژیک اسید بر میانگین سرمی SIRT1 و Fetuin تأثیر دارد.



مقدمه

سابقه تحقیق

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
Polce و همکاران	۲۰۱۸	<p>اثر اسید الایژیک بر کاهش استرس اکسیداتیو کبدی و مقاومت به انسولین در موشهای صحرایی دیابتی به مدت ۲۸ روز (۲)</p> <p>• EA باعث کاهش سطح گلوکز خون ناشتا، مقاومت انسولینی</p>
Noor و همکاران	۲۰۱۷	<p>اثر ضد دیابتی الایژیک اسید در <i>Emblica officinalis</i> از طریق عمل بر روی سلول های بتای پانکراس به مدت ۲۸ روز (۲۳)</p> <p>• EA باعث کاهش سطح قند خون ناشتا و مقاومت انسولینی و افزایش سطح آنتی اکسیدان تام</p>
Ahed و همکاران	۲۰۱۴	<p>اثر مهار کنندگی الایژیک اسید بر NF-κB در بهبود عملکرد کلیوی در نفروپاتی دیابتی (۲۴)</p>
chao و همکاران	۲۰۱۰	<p>بررسی اثرات حفاظتی مخلوط کافئیک اسید و EA بر روی کلیه (۱۰)</p> <p>• EA باعث افزایش مقدار انسولین پلاسما، کاهش فاکتورهای التهابی، سطح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله، فروکتوز آلبومین ادرار</p>



جمع بندی و نتیجه گیری بیان مسئله

✓ با استناد به شیوع بالای دیابت و عوارض ناشی از آن در جامعه و لزوم بهره بردن از درمان های کمکی برای کاهش عوارض و هزینه های این بیماری احساس می گردد. در صورتی که اثرات مفید در مورد الایژیک اسید در بیماران دیابتی نوع دو تایید شود در آن صورت می توان با تجویز این ماده از عوارض ناشی از بیماری، در بیماران دیابتی کاست.



مواد و روش کار

✓ نوع مطالعه

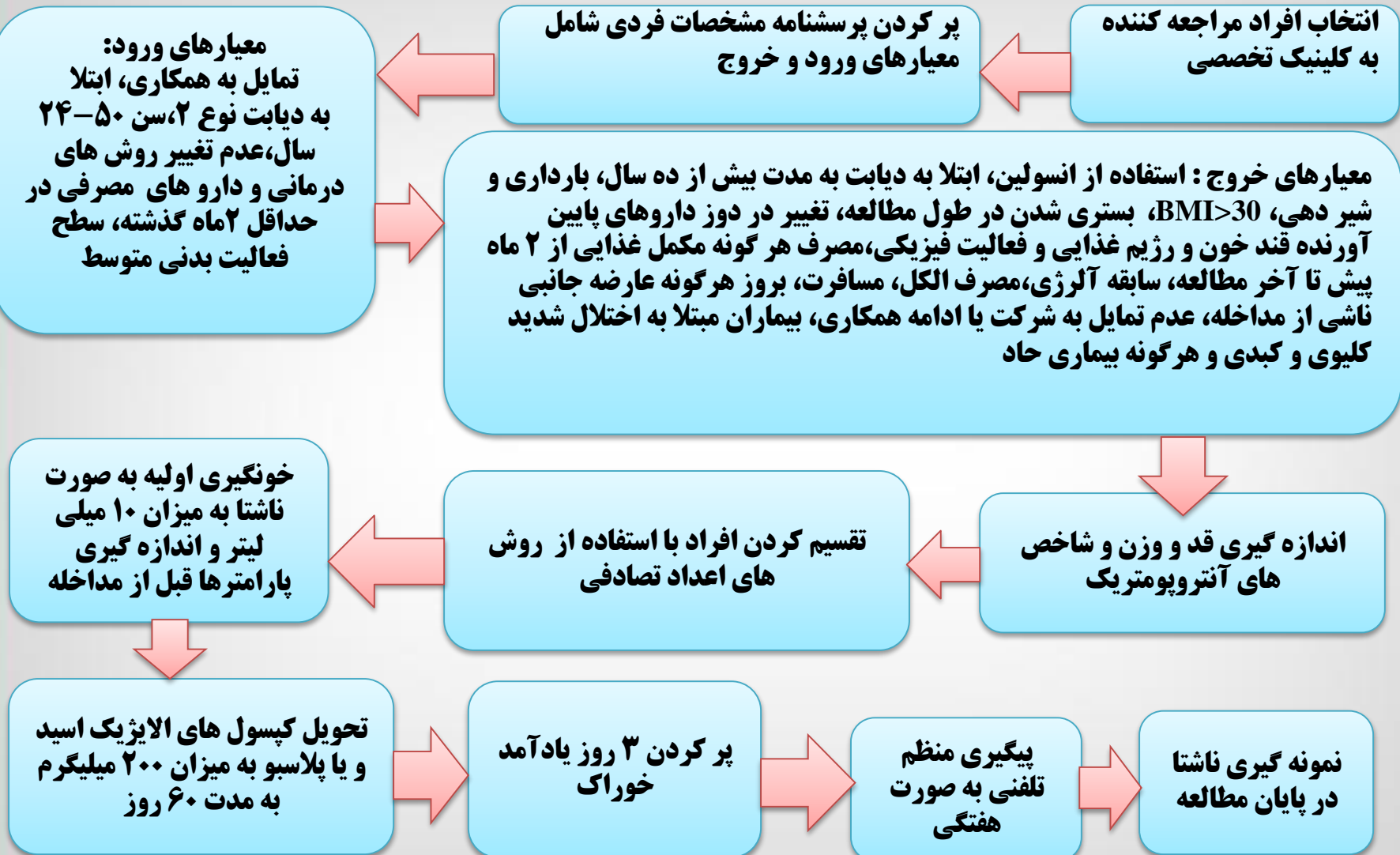
- کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما

✓ جامعه و مکان پژوهش

- بیماران دارای دیابت نوع دو مراجعه کننده به مطب غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مواد و روش کار



مواد و روش کار

✓ دوز انتخابی موثر برای مکمل گیاهی الایژیک اسید از مقاله Mario Falsaperela گرفته شده است.

✓ مکمل از نماینده شرکت SupplementSpot توسط مشاور داروساز خریداری شد و دارونما توسط دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز ساخته شده است .

مواد و روش کار

✓ نمونه ها و روش نمونه گیری و فرمول نمونه گیری:

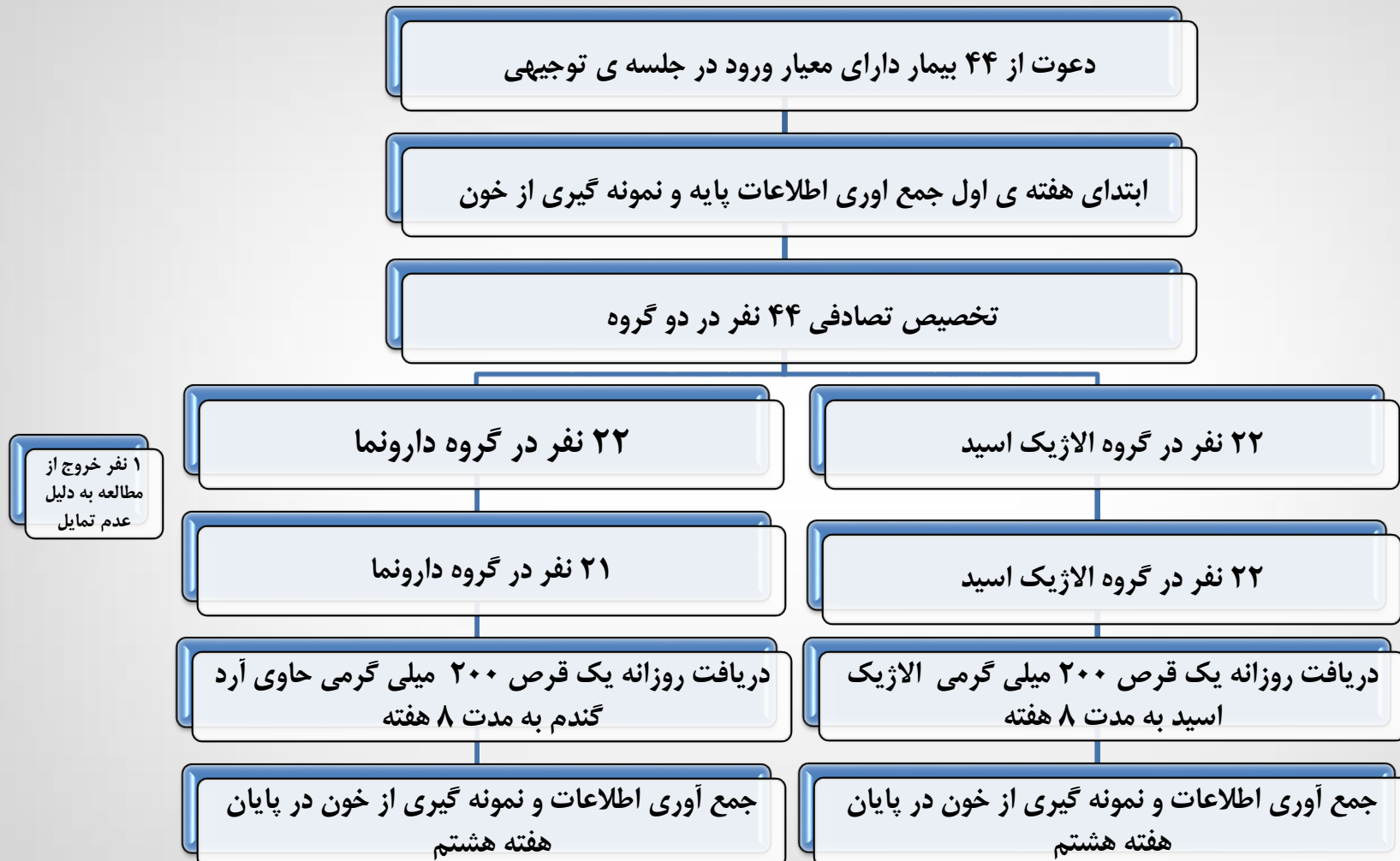
$$N = [(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)] / \Delta^2$$

• در نظر گرفتن $\alpha = 0.05$ و توان آزمون ۹۰٪ از میانگین و انحراف معیار فاکتور مالون دی آلدئید در مطالعه ی حسینی و همکاران (۲۵) برای هر گروه ۱۸ نفر محاسبه می شود، با احتمال ریزش در هر گروه ۲۲ نفر در نظر گرفته شد.

• MDA قبل از مداخله: $3/3 \pm 1$

• MDA بعد از مداخله: $2/1 \pm 0/7$

دیاگرام فرآیند پژوهش



مواد و روش کار

✓ ابزار گردآوری داده ها

- اطلاعات فردی – بالینی

- ❖ پرسشنامه دموگرافیک

- فعالیت بدنی

- ❖ پرسشنامه روا و پایا IPAQ

- تن سنجی

- ❖ ابتدا و انتها

- ❖ ابزار پایا/ حداقل لباس

- دریافت غذایی

- ❖ پرسشنامه روا

- ❖ استفاده از نرم افزار N4



مواد و روش کار

✓ روشهای اندازه گیری و سنجش متغیرهای پژوهش

- گلوکز خون ← روش اکسیداز
- مقاومت انسولینی ← HOMA-IR
- فاکتورهای التهابی ← ELISA kit
- وضعیت آنتی اکسیدانی ← ELISA kit
- پروفایل لیپیدی ← ELISA kit
- ELISA kit ← SIRT1 and Fetuin-A



مواد و روش کار

✓ آنالیز آماری

- SPSS 20
- Kolmogorov- Smirnov
- در صورت نرمال بودن داده ها :
- آزمون آماری تی زوجی (Paired sample t test) = مقایسه درون گروهی
- آزمون آماری تی مستقل (Independent sample t test) = مقایسه برون گروهی
- سطح معناداری = $P < 0.05$

مواد و روش کار

✓ ملاحظات اخلاقی

- تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین
- تکمیل فرم رضایت نامه کتبی آگاهانه
- عدم دریافت وجه (مکمل و یا آزمایشات)
- تمامی بیماران در هر زمان، آزادانه اجازه دارند از مطالعه خارج شوند.
- اطلاعات افراد به صورت محرمانه حفظ شد.
- الایژیک اسید= بدون عوارض جانبی گزارش شده (۲۶)



مواد و روش کار

محدویت ها ✓

- عدم همکاری برخی از بیماران تا پایان مطالعه و در نتیجه افزایش زمان و هزینه طرح
- خطای حافظه پاسخگویان به سوالات پرسشنامه
- تنگنای مالی در اندازه گیری برخی فاکتورها





یافته ها

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار شاخص های تن سنجی و فعالیت بدنی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار الایژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
سن (سال)	۴۶/۰۴ \pm ۶/۸۸	۴۷ \pm ۵/۰۶	۰/۷۰۱
قد (سانتیمتر)	۱۶۳/۷۱ \pm ۹/۱۲	۱۶۲/۴۳ \pm ۱۰/۵۹	۰/۸۱۴
وزن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه		۰/۶۲۱
	انتهای مطالعه	۶۸/۴۹ \pm ۹/۲۱	۰/۵۹
	P2	۰/۷۸	۰/۶۱۹
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر مربع)	ابتدای مطالعه	۲۵/۶۱ \pm ۰/۸۶	۰/۵۶۲
	انتهای مطالعه	۲۵/۴۳ \pm ۰/۹	۰/۶۰۴
	P2	۰/۷۱۹	۰/۸۰۷
فعالیت فیزیکی (مدت/هفته)	ابتدای مطالعه	۳۷/۲۷ \pm ۲/۷۸	۰/۱۳۲
	انتهای مطالعه	۳۷/۵ \pm ۳/۳۱	۰/۱۰۸
	P2	۰/۴۲۹	۰/۴۹



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۲ میانگین و انحراف معیار میزان دریافت مواد غذایی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	P1
انرژی (کیلوکالری)	ابتدای مطالعه	۲۰۵۷/۷۱ \pm ۲۳۰/۵۴۶	۲۰۳۴/۴۱ \pm ۲۸۶/۸۴
	انتهای مطالعه	۲۰۴۳/۴۹ \pm ۲۴۱/۲۶۹	۲۰۲۶/۳۸ \pm ۲۹۲/۲
	P2	۰/۵۸	۰/۴۸
پروتئین (گرم)	ابتدای مطالعه	۸۲/۱۹ \pm ۱۶/۳	۸۰/۸۱ \pm ۲۳/۱۱
	انتهای مطالعه	۸۱/۰۷ \pm ۲۱/۰۳	۷۸/۲۷ \pm ۱۸/۰۱
	P2	۰/۶۸	۰/۶
کربوهیدرات (گرم)	ابتدای مطالعه	۲۳۶/۶۱ \pm ۶۲/۱۹	۲۶۰/۷۱ \pm ۴۹/۱۳
	انتهای مطالعه	۲۶۱/۳۹ \pm ۵۱/۰۹	۲۵۹/۱۴ \pm ۵۲/۲
	P2	۰/۶۳	۰/۶۹
چربی (گرم)	ابتدای مطالعه	۷۷/۵ \pm ۱۶/۲۲	۷۶/۳ \pm ۱۵/۰۷
	انتهای مطالعه	۷۵/۱۸ \pm ۲۴/۱۸	۷۴/۱۷ \pm ۱۵/۰۷
	P2	۰/۳۰۹	۰/۴۱



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۲ میانگین و انحراف معیار میزان دریافت مواد غذایی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
MUFA (گرم)	ابتدای مطالعه	۲۸/۰۹ \pm ۸/۱۴	۲۶/۴۵ \pm ۷/۳
	انتهای مطالعه	۲۸/۲۲ \pm ۷/۱۲	۲۶/۶۵ \pm ۵/۳
	P2	۰/۶۳	۰/۷۴
PUFA (گرم)	ابتدای مطالعه	۲۵/۲۸ \pm ۷/۶۴	۲۵/۵۶ \pm ۷/۰۳
	انتهای مطالعه	۲۴/۱۵ \pm ۵/۱۸	۲۴/۲۷ \pm ۵/۱۷
	P2	۰/۳۵۴	۰/۲۹
فیبر (گرم)	ابتدای مطالعه	۹/۲۷ \pm ۱/۰۳	۸/۹۵ \pm ۱
	انتهای مطالعه	۸/۶۵ \pm ۱/۴۴	۸/۰۷ \pm ۱/۲
	P2	۰/۲۸	۰/۲۵
ویتامین ث (میلی گرم)	ابتدای مطالعه	۶۹/۱۴ \pm ۲۰/۱۹	۶۸/۴۷ \pm ۱۳/۲۷
	انتهای مطالعه	۶۷/۴۷ \pm ۲۳/۰۱	۶۸/۰۳ \pm ۱۴/۳۷
	P2	۰/۵۸۳	۰/۶۴۱
ویتامین E (IU)	ابتدای مطالعه	۸/۲۴ \pm ۱/۰۱	۷/۶۶ \pm ۱/۲۴
	انتهای مطالعه	۷/۵۳ \pm ۱/۲۱	۷/۸۷ \pm ۱/۰۱
	P2	۰/۳۵۳	۰/۸۴
سلنیم	ابتدای مطالعه	۱۲۱/۷۷ \pm ۴۱/۰۲	۱۲۰ \pm ۲۵/۰۷
	انتهای مطالعه	۱۲۰/۱۶ \pm ۴۴/۵۳	۱۱۹/۴۴ \pm ۱۹/۶۱
	P2	۰/۳۴۷	۰/۴۹۱



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشهادات

جدول ۳ میانگین و انحراف معیار وضعیت گلیسمی و مقاومت انسولینی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار الایژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
قند ناشتا (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۱۶۳/۲۸ \pm ۷/۹۰	۱۶۰/۸۰ \pm ۸/۹۴
	انتهای مطالعه	۱۶۲/۵۲ \pm ۸/۵۴	۱۲۳/۴۷ \pm ۹/۷۳
	P2	۰/۹۱	۰/۰۱۱
قند دو ساعته (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۲۲۰/۵۷ \pm ۱۰/۷۳	۲۱۷/۲۸ \pm ۱۲/۱۶
	انتهای مطالعه	۲۱۹/۴۷ \pm ۱۱/۶۵	۱۶۶/۶۶ \pm ۱۳/۲۲
	P2	۰/۹۴	۰/۰۱
HbA1c (%)	ابتدای مطالعه	۷/۳۱ \pm ۰/۲۷	۷/۲۲ \pm ۰/۳۱
	انتهای مطالعه	۷/۲۸ \pm ۰/۲۹	۵/۹۲ \pm ۰/۳۴
	P2	۰/۷۰۱	۰/۰۳۷
انسولین (μU/ml)	ابتدای مطالعه	۱۶/۰۸ \pm ۰/۷۷	۱۵/۸۳ \pm ۰/۸۸
	انتهای مطالعه	۱۶/۰۰ \pm ۰/۸۴	۱۲/۱۶ \pm ۰/۹۶
	P2	۰/۷۷	۰/۰۳
HOMA-IR	ابتدای مطالعه	۶/۴۹ \pm ۰/۶۳	۶/۳۰ \pm ۰/۷۲
	انتهای مطالعه	۶/۴۳ \pm ۰/۶۸	۳/۷۲ \pm ۰/۵۸
	P2	۰/۵۹	۰/۰۲



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۴ میانگین و انحراف معیار وضعیت آنتی اکسیدانی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	انحراف معیار \pm میانگین دارونما (۲۱ نفر)	انحراف معیار \pm میانگین الایژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
آنتی اکسیدان تام	ابتدای مطالعه	$1/0.5 \pm 0/0.3$	$1/0.4 \pm 0/0.6$
	انتهای مطالعه	$1/1.0 \pm 0/0.5$	$0/0.41$
	P2	$0/6.3$	$0/0.31$
گلوکاتیون پراکسیداز	ابتدای مطالعه	$34/78 \pm 2/17$	$33/92 \pm 2/67$
	انتهای مطالعه	$34/57 \pm 2/34$	$44/18 \pm 2/45$
	P2	$0/7.1$	$0/0.11$
سوپراکسید دیس موتاز	ابتدای مطالعه	$151.0/71 \pm 94/97$	$152.0/10 \pm 119/84$
	انتهای مطالعه	$150.5/81 \pm 10.5/15$	$1979/70 \pm 110/0.8$
	P2	$0/9.4$	$0/0.11$



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۵ میانگین و انحراف معیار فاکتورهای التهابی و مالون دی آلدئید افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	انحراف معیار \pm میانگین دارونما (۲۱ نفر)	انحراف معیار \pm میانگین الایژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
CRP	ابتدای مطالعه	$9/29 \pm 2/37$	$9/49 \pm 2/07$
	انتهای مطالعه	$9/07 \pm 2/51$	$6/9 \pm 1/71$
	P2	$0/309$	$0/03$
IL-6	ابتدای مطالعه	$9/33 \pm 1/17$	$9/14 \pm 1/16$
	انتهای مطالعه	$9/2 \pm 1/63$	$6/09 \pm 0/73$
	P2	$0/55$	$0/035$
TNF-a	ابتدای مطالعه	$17/65 \pm 3/03$	$17/26 \pm 2/45$
	انتهای مطالعه	$17/2 \pm 3/41$	$14/07 \pm 2/06$
	P2	$0/501$	$0/038$
مالون دی آلدئید	ابتدای مطالعه	$1/34 \pm 0/04$	$1/43 \pm 0/05$
	انتهای مطالعه	$1/34 \pm 0/04$	$0/81 \pm 0/05$
	P2	$0/803$	$0/027$



جدول ۶ میانگین و انحراف معیار پروفايل لیپیدی افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۱ نفر)	P1
کلسترول	ابتدای مطالعه	۱۲/۰۲ \pm ۱۷۷/۰۴	۱۰/۰۳ \pm ۱۷۶/۵۷
	انتهای مطالعه	۱۲/۳۱ \pm ۱۷۵/۴۷	۷/۸۶ \pm ۱۵۹/۶۶
	P2	۰/۶۶	۰/۰۳۴
تری گلیسیرید	ابتدای مطالعه	۱۶/۸۸ \pm ۱۶۰/۸	۱۳/۰۴ \pm ۱۵۹/۹
	انتهای مطالعه	۱۵/۵۳ \pm ۱۶۰/۳۸	۱۰/۷۵ \pm ۱۴۱/۵۷
	P2	۰/۷۷	۰/۰۳۳
HDL	ابتدای مطالعه	۳/۹۶ \pm ۳۸/۰۴	۳/۰۸ \pm ۳۸/۹۵
	انتهای مطالعه	۳/۹۴ \pm ۳۷/۹۵	۳/۱۰ \pm ۴۱/۷۱
	P2	۰/۷۰۴	۰/۰۹
LDL	ابتدای مطالعه	۱۲/۷۱ \pm ۱۰۶/۸۳	۱۱/۳۳ \pm ۱۰۵/۶۳
	انتهای مطالعه	۱۳/۶۰ \pm ۱۰۵/۴۴	۹/۸۷ \pm ۸۹/۶۳
	P2	۰/۶۱۱	۰/۰۳۷



جدول ۷ میانگین و انحراف SIRT1 و Fetuin-A افراد شرکت کننده در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	انحراف معیار \pm میانگین دارونما (۲۱ نفر)	انحراف معیار \pm میانگین الایزیک اسید (۲۱ نفر)	P1
SIRT1 (ng/mL)	ابتدای مطالعه	$6/0.4 \pm 0/0.4$	$5/96 \pm 0/0.5$
	انتهای مطالعه	$6/0.2 \pm 0/0.3$	$6/94 \pm 0/0.9$
	P2	$0/66$	$0/0.1$
Fetuin-A ($\mu\text{g/ml}$)	ابتدای مطالعه	$123/58 \pm 24/11$	$119/8 \pm 25/0.7$
	انتهای مطالعه	$121/63 \pm 24/0.1$	$101/31 \pm 19/0.7$
	P2	$0/159$	$0/0.22$



بحث

✓ اثر دریافت EA بر وضعیت گلیسمیک

- نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۱۸۰ میلی گرم اسید الازیک به مدت ۸ هفته باعث کاهش معنی دار FBS، 2hpp، HbA1c، انسولین و IR شد.
- نتایج مطالعات نشان دهنده ی نقش پلی فنول الازیک اسید بر بهبود وضعیت گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشد.



بحث

✓ اثر دریافت EA بر وضعیت گلیسمیک (ادامه)

محققین	سال	یافته ها	مکانیسم
Amin و همکاران (۲۷)	۲۰۱۶	تاثیر اسید الاژیک بر سیگنالینگ انسولین را در موش های مبتلا به دیابت نوع ۲ را در مدت ۲ ماه • مهار فعالیت رادیکال های آزاد، گونه های واکنش پذیر نیتروژن ROS و RNS • بهبود قابل توجهی در تعادل میزان گلوکز خون، انسولین و شاخص HOMA-IR	خاصیت آنتی اکسیدانی
KANC HANA و همکاران (۲۸)	۲۰۱۱	تاثیر ضد دیابتی اسید الاژیک در موش های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین را به مدت ۳۵ روز • کاهش معنی داری در سطح گلوکز پلاسما، HbA1c و افزایش در انسولین، گلیکوژن (کبد و ماهیچه) و فعالیت گلوکز - ۶ - فسفاتاز و فروکتوز ۶و۱ بیس فسفاتاز در کبد و کلیه	تقویت ترشح انسولین از سلولهای بتای جزایر پانکراس یا انتقال بیشتر گلوکز خون به بافت محیطی



بحث

✓ اثر دریافت EA بر وضعیت گلیسمیک (ادامه)

محققین	سال	یافته ها	دلایل عدم تاثیر
بابائیان و همکاران (۲۹)	۱۳۹۵	تاثیر آب انار بر وضعیت گلیسمیک بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مدت ۸ هفته • کاهش معنی داری در مقاومت به انسولین • عدم تغییر در میزان گلوکز و HbA1C سرم	دوز پایین EA در آب انار یا زمان کوتاه مطالعه
پیاھو و همکاران (۳۰)	۲۰۱۸	تاثیر مکمل یاری خوراکی روغن دانه انار بر بیان ژن GLUT4 و کنترل قند خون در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ در مدت ۸ هفته (۳۰) • کاهش قابل توجه در قند خون ناشتا و همچنین بهبود حساسیت به انسولین و تقویت بیان ژن GLUT - 4 • عدم تغییر در فاکتورهایی مثل HbA ₁ C، HOMA-IR و HOMA-β و غلظت انسولین	زمان کوتاه مطالعه



بحث

- در حیوانات دیابتی، ممکن است که اسید الازیک ترشح انسولین را تقویت یا جذب گلوکز را افزایش دهد.



بحث

✓ اثر دریافت EA بر سطوح پروفایل لیپیدی

در این مطالعه، مکمل EA باعث کاهش معنی دار TC، TG و LDL شد. با این حال، تغییر در میانگین HDL در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه، در گروه مداخله معنی دار نبود.



بحث

✓ اثر دریافت EA بر سطوح پروفایل لیپیدی (ادامه)

محقق	سال	یافته ها	مکانیسم
Kubota و همکاران (۳۴)	۲۰۱۹	تأثیر اسید الاژیک را بر متابولیسم کلسترول و میزان پروتئین خارج سلولی آپولیپوپروتئین B <ul style="list-style-type: none"> افزایش متابولیسم کلسترول در سلولهای کبدی کاهش سطح پروتئین خارج سلولی آپولیپوپروتئین 	EA با تنظیم گیرنده LDL و جذب سلولی LDL
اسماعیلی نژاد و همکاران (۳۵)	۲۰۱۹	تأثیر آب انار بر فاکتورهای خطر قلبی عروقی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) <ul style="list-style-type: none"> مصرف روزانه آب انار باعث بهبود نتایج متابولیک TG ، LDL ، TC و HDL EA باعث حفظ باکتریهای مفید دستگاه گوارش از طریق کاهش محصولات استرس اکسیداتیو 	کاهش جذب و افزایش دفع کلسترول از طریق مدفوع تأثیر بر آنزیم های مهم و کلیدی در متابولیسم کلسترول (HMG-COA)



بحث

✓ اثر دریافت EA بر استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی

- استرس اکسیداتیو به عنوان یک مشخصه اصلی برای پاتوژنز و ایجاد دیابت نوع ۲
- ایجاد اختلال در عملکرد سلول B و مقاومت به انسولین (دو ویژگی بارز T2DM)

بحث

✓ اثر دریافت EA بر استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی

- نقش پلی فنول های غذایی به خصوص الایژیک اسید:
 - ❖ بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بدن
 - ❖ کاهش اثرات مخرب استرس اکسیداتیو
 - ❖ مهار رادیکالهای آزاد که باعث کاهش مصرف آنتی اکسیدان ها
 - ❖ اثرات ضد التهابی
- در مطالعات سلولی و حیوانی گزارش شده است که EA تولید اکسید نیتریک (NO) را کاهش می دهد.

بحث

✓ اثر دریافت EA بر استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی

- در مطالعه ما ، افزایش سطح TAC و کاهش سطح MDA، CRP، $TNF-\alpha$ و IL-6 در گروه مداخله پس از مصرف مکمل معنی دار بود. همچنین فعالیت آنزیم های GPx و SOD در گروه مداخله به طور معنی داری افزایش یافت.

محقق	سال	یافته ها
Shukla و همکاران (۳۲)	۲۰۰۸	مکمل یاری الاژیک اسید باعث کاهش IL-6 در مفصل ها و کاهش MDA در پلازما و غشای کولون در موش های دارای روماتوئید آرتریت (RA)
Toklu و همکاران (۳۳)	۲۰۰۷	عصاره ی پوست انار به مدت ۲۸ روز باعث کاهش MDA در مدل های حیوانی با فیبروز کبدی شد.

بحث

✓ اثر دریافت EA بر میزان SIRT1 و Fetuin-A

- SIRT1 غلبه بر استرس اکسیداتیو از طریق داستیلایسیون P53، NF-KB و FOXO
- نقش مهمی در ترشح انسولین وابسته به گلوکز را از سلول های لوزالمعده، متابولیسم، تکثیر سلولی، سرکوب تومور، پایداری ژنومی و جلوگیری از پیری
- مهار SIRT1 باعث اختلال در فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، گلیکوژن سنتاز و اختلال در تحمل گلوکز
- بیان بیش از حد Fetuin-A باعث افزایش سطح و فعال سازی NF-KB و سایتوکین های التهابی دیگر می شود.

بحث

✓ اثر دریافت EA بر میزان SIRT1 و Fetuin-A

- تجویز ۱۸۰ میلی گرم اسید الازیک باعث افزایش معنی دار SIRT1 و کاهش معنی دار Fetuin-A شد.

مکانیسم	یافته ها	سال	محقق
به علت اثرات آنتی اکسیدانی و ضد آپوپتوز EA با توانایی بیان SIRT1	اثر محافظتی اسید الازیک به عنوان یک فعال کننده SIRT1 در آسیب کلیوی ناشی از نانوذرات اکسید آهن در موش های صحرایی طی یک دوره ۳۰ روزه EA منجر به کاهش MDA کلیوی ، سطح پروتئین P53 و Forkhead O (FOXO) و افزایش سطح GSH کلیه ها و فعالیت کاتالاز و مهار بیان ژن پروتئین آپوپتوز	۲۰۲۰	محمد و همکاران
به علت اثرات آنتی اکسیدانی و سرکوب بیان NF-kB	پلی فنول رزوراترول در طی ۴ هفته باعث کاهش fetuin-A در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب شد.	۲۰۱۵	Lee و همکاران

نتیجه گیری کلی

- نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۸ هفته ایی مکمل EA با دوز ۱۸۰ میلی گرم در روز ، سطح قند خون ، چربی خون و IR را در بیماران دیابتی کاهش می دهد. همچنین با افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی ، وضعیت استرس اکسیداتیو و وضعیت التهابی در این بیماران بهبود یافته است .این نتایج شواهدی را برای حمایت از این دیدگاه فراهم می کند که گروه آنتی اکسیدانی پلی فنول با کاهش عوارض دیابت می تواند نقش مهمی در کمک به کنترل وضعیت دیابت از جمله کاهش دوز داروهای مورد استفاده داشته باشد.
- ۱۸۰ میلی گرم الایژیک اسید در روز به مدت ۲ ماه در کنار درمان اصلی در بیماران دارای دیابت نوع دو بدون عارضه جانبی است.

نقاط قوت و ضعف مطالعه

- ✓ تمام مطالعات انجام شده با استفاده از عصاره ی دانه، پوست و یا پالپ غذاهای حاوی الازیک اسید(انار، توت ها و ...) انجام شده است. بنابراین ممکن است عصاره ی این ترکیبات به جز EA حاوی ترکیبات زیستی فعال دیگری نیز باشد.
- لذا یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که برای اولین بار از مکمل EA خوراکی به صورت خالص استفاده شده است.
- ✓ همچنین طراحی این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده می باشد که نتایج این مطالعه را قابل توجه می نماید.
- ✓ این مطالعه همانند دیگر مطالعات کارآزمایی بالینی، دارای محدودیت هایی از جمله محدودیت های مالی، تعداد نمونه ی کم، دوز کم دارو و محدودیت در فاکتورهای اندازه گیری می باشد.



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

پیشنهادهات

✓ حجم نمونه بیشتر

✓ دوزهای متفاوت

✓ مدت مطالعه بیشتر



1. Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. Group. 2012;1:100g
2. Polce S, Burke C, França L, Kramer B, Paes AMdA, Carrillo-Sepulveda M. Ellagic acid alleviates hepatic oxidative stress and insulin resistance in diabetic female rats. Nutrients. 2018;10(5):531.
3. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGM, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2016;12(6):1144-62.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2011;94(3):311-21.
5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical diabetes. 2008;26(2):77-82.
6. Ramos Ibarra ML, González CMB, Gómez Meda BC, Zamora Pérez AL. Diabetes, oxidative stress and antioxidants. Investigación en Salud. 2006;8(1):7-15.



7. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes . Endocrine reviews. 2002;23(5):599-622.
8. Kang I, Buckner T, Shay NF, Gu L, Chung S. Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. Advances in nutrition. 2016;7(5):961-72.
9. Chao Cy, Mong Mc, Chan Kc, Yin Mc. Anti-glycative and anti-inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice. Molecular nutrition & food research. 2010;54(3):388-95.
10. Dokanehiifard S, Soltani BM. Identification and Discovery of Novel microRNAs in the Human Genome. Pathobiology Research. 2015;18(1):1-21.
11. Baldeón L, Weigelt K, De Wit H, Ozcan B, van Oudenaren A, Sempértegui F, et al. Decreased serum level of miR-146a as sign of chronic inflammation in type 2 diabetic patients. PloS one. 2014;9(12):e115209.
12. Wang L, Chopp M, Lu X, Szalad A, Jia L, Liu XS, et al. miR-146a mediates thymosin β 4 induced neurovascular remodeling of diabetic peripheral neuropathy in type-II diabetic mice. Brain research. 2019;1707:198-207.



13. Rong Y, Bao W, Shan Z, Liu J, Yu X, Xia S, et al. Increased microRNA-146a levels in plasma of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. PloS one. 2013;8(9):e73272
14. Khalili L, Alipour B, Jafar-Abadi MA, Faraji I, Hassanalilou T, Abbasi MM, et al. The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. Iranian biomedical journal. 2019;23(1):68.
15. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: impact on the aging process. International journal of molecular sciences. 2013;14.59-3834:(2)
16. Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, Kaarniranta K, Salminen A. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. Cellular signalling. 2013;25(10):1939-48.
17. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. The EMBO journal. 2004;23(12):2369-80.
18. Sampson JNB. A high-fat meal alters post-prandial mRNA expression of SIRT1, SIRT4 ,and SIRT6: University of North Texas; 2015.



19. Olivier E, Soury E, Ruminy P, Husson A, Parmentier F, Daveau M, et al. e Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochemical Journal*. 2000;350(2):589-97
20. Dutta D, Mondal S, Kumar M, Hasanoor Reza A, Biswas D, Singh P, et al. Serum fetuin-A concentration predicts glycaemic outcomes in people with prediabetes: a prospective study from eastern India. *Diabetic Medicine*. 2014;31(12):1594-9.
21. Trepanowski J, Mey J, Varady K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):734.
22. Nascimbeni F, Romagnoli D, Ballestri S, Baldelli E, Lugari S, Sirotti V, et al. Do nonalcoholic fatty liver disease and fetuin-A play different roles in symptomatic coronary artery disease and peripheral arterial disease? *Diseases*. 2018;6(1):17.
23. Fatima N, Hafizur RM, Hameed A, Ahmed S, Nisar M, Kabir N. Ellagic acid in *Emblica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on β -cells of pancreas. *European journal of nutrition*. 2017;56(2):591-601.
24. Ahad A, Ganai AA, Mujeeb M, Siddiqui WA. Ellagic acid, an NF- κ B inhibitor, ameliorates renal function in experimental diabetic nephropathy. *Chemico-Biological Interactions*. 2014;219:64-75

- ❖ مراتب سپاس و قدردانی خویش را از سر صدق و اخلاص به محضر اساتید گرانقدر آقای دکتر خادم حقیقیان و آقای دکتر فروغی که در نهایت سعه صدر و خالصانه همواره با حمایت ها و رهنمودهای ارزشمند و سازنده، اینجانب را در انجام این پایان نامه مورد محبت خویش قرار داده اند، ابراز می دارم
- ❖ همچنین از حمایت های ارزنده اساتید عزیز آقای دکتر احمدی و خانم دکتر هاشمی پور که در کلیه مراحل تحقیق با راهنمایی و مشاوره های اندیشمندانه خود برای تکمیل و ارتقاء کیفیت این رساله کمک موثری داشتند، نهایت تشکر و قدردانی را به جای آورم.
- ❖ از مدیریت و اساتید گروه تغذیه دانشکده بهداشت تشکر میکنم
- ❖ از ریاست محترم دانشکده بهداشت جناب آقای دکتر محمودی و معاونین ایشان کمال تشکر را دارم.
- ❖ از آموزش و پژوهش دانشکده بهداشت تشکر میکنم.
- ❖ از خانواده عزیز و گرامی ام که در طول تحصیل همواره سنگ صبور و حامی من بودند و سعی کردند که من دغدغه ای به جز کسب علم و دانش نداشته باشم ممنون و سپاسگزارم و از خداوند بزرگ سلامتی، پیشرفت و بهروزی برایش آرزومندم.

Thanks for your attention



Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes

Journal:	<i>Phytotherapy Research</i>
Manuscript ID	PTR-20-0741
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	23-Apr-2020
Complete List of Authors:	Ghadimi, Mahnaz; Qazvin University of Medical Sciences Foroughi, Farshad ; Qazvin University of Medical Sciences Hashemipour, Sima ; Qazvin University of Medical Sciences Rashidi Nooshabadi, Mohamadreza ; Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences Ahmadi, Mohammad Hossein ; Qazvin University of Medical Sciences Ahadi Nezhad, Bahman ; Qazvin University of Medical Sciences Khadem Haghighian, Hossein; Qazvin University of Medical Sciences,
Keyword:	Ellagic acid, glycemic status, stress oxidative, inflammation, diabetes

Title: Phytotherapy Research; PTR



Publication Type: Journal  **ULRICHSWEB™** Profile [#1](#) [#2](#)




ISSN/ISBN: 0951-418X, 1099-1573



Indexed in: ISI, Scopus, PubMed, Embase

Publisher/Holder: Wiley (from 1996-1-1 vol 10)
ProQuest



Journal Metrics:	IF:	4.086		IF (5 year):	3.971	Article Influence:	0.603
	Eigen Factor:	0.008		Immediacy:	1.119	Cited Halflife:	9.1
	CiteScore:	6.7		SNIP:	1.423	SJR:	0.905

ISI Rankings:	Subject	Rank 	Quartile 	Percentile 
	Pharmacology & Pharmacy (SCIE)	58/270	Q1	77%
	Chemistry, Medicinal (SCIE)	15/61	Q1	77%

Scopus Rankings:	Subject	Rank 	Quartile 	Percentile 
	Pharmacology	50/301	Q1	83%